

PCT/EP2004/052672

PCT/EP200 4 / 0 5 2 6 7 2

01 DEC 2004



# Ministero delle Attività Produttive

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

*Ufficio G2*



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 002087  
depositata il 27.10.2003**

REC'D 21 DEC 2004  
WIPO PCT

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

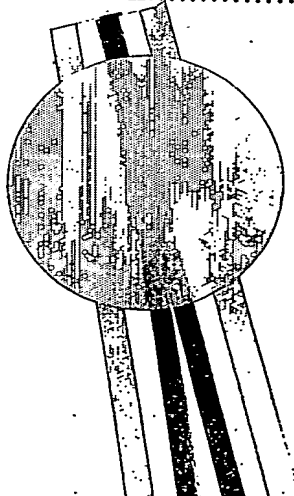
**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma li. 15 SET. 2004

IL FUNZIONARIO

*Elena Pirelli*

ELISA PIRELLI



# MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

2003A002087

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N°

## A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	PHARMAFILM S.R.L.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 04029710961
INDIRIZZO COMPLETO	A4	LOCALITA' BARBATTOLA, GAGGIANO (MI)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
A. RECAPITO OBBLIGATORIO	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
MANCANZA DI MANDATARIO	B1			
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B2			
INDIRIZZO	B3			
CAP/LOCALITA'/PROVINCIA	B3			
C. TITOLO	C1	FILM AUTOSUPPORTANTI PER USO FARMACEUTICO ED ALIMENTARE		

## D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	CILURZO FRANCESCO
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	MINGHETTI PAOLA
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	MONTANARI LUISA
NAZIONALITA'	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITA'	D2	

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1	E2 A61K	E3 9/68	E4	E5

## F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO				
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4
G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI	G1			
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	Dr. Diego Pallini			

# MODULO A (2/2)

## I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	N.484 DR. DIEGO PALLINI
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	NOTARBARTOLO & GERVAZI S.p.A.
INDIRIZZO	I3	C.SO DI PORTA VITTORIA 9
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20122 MILANO
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

## M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. AL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	1		14
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)	1		03
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	0		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO	0		
PROTEZIONE O ATTO DI CESSIONE	0		
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO	SI		
PROCURA GENERALE	NO		
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	NO		
	(LIRE/EURO)	IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE	
ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	CENTOOTTANTOTTO/51:-	
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI)	A	D	F
DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	SI		
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	NO		
DATA DI COMPILAZIONE	27 OTTOBRE 2003		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	DR. DIEGO PALLINI		

## VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	2003A002087		
C.C.I.A.A. DI	MILANO		COD. 15
IN DATA	27 OTT. 2003	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.		FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE	L'UFFICIALE ROGANTE		
			
		CORTONESI MAURIZIO	

PROSPETTO MODULO A  
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

2003A002087

NUMERO DI DOMANDA:

DATA DI DEPOSITO:

27 OTT. 2003

A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO

PHARMAFILM S.R.L. LOCALITA' BARBATTOLA, GAGGIANO (MI) / IT

C. TITOLO

FILM AUTOSUPPORTANTI PER USO FARMACEUTICO ED ALIMENTARE

E. CLASSE PROPOSTA

SEZIONE

CLASSE

SOTTOCLASSE

GRUPPO

SOTTOGRUPPO

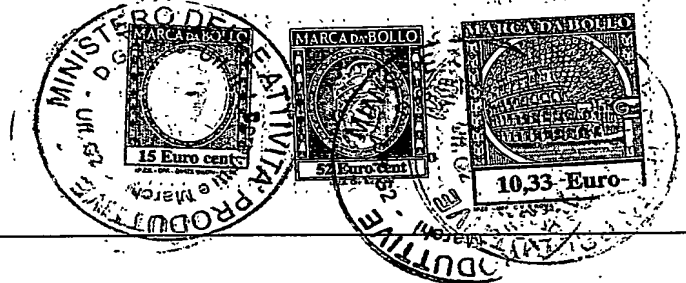
A61K

9/68

RISASSUNTO

FILM AUTOSUPPORTANTI A DISSOLUZIONE RAPIDA PER USO ALIMENTARE O FARMACEUTICO  
COMPRENDENTI:

- A) UNA SOSTANZA FILMOGENA COSTITUITA DA UN MALTODESTRINA,
  - B) UN PLASTICIZZANTE,
  - C) UN PRINCIPIO ATTIVO PER USO ALIMENTARE O FARMACEUTICO,
- CARATTERIZZATI DAL FATTO CHE DETTI FILM SONO PRIVI DI IDROCOLLOIDI



P. DISEGNO PRINCIPALE

FIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I

DR. DIEGO FALLINI

*Diego Fallini*

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"FILM AUTOSUPPORTANTI PER USO FARMACEUTICO ED ALIMENTARE".

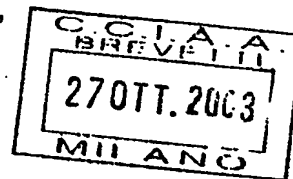
a nome di : PHARMAFILM S.r.L.

con sede in : LOCALITA' BARBATTOLA, GAGGIANO (MI) / IT

inventori designati: CILURZO Francesco, MINGHETTI Paola,

MONTANARI Luisa

\*\*\*\*\*



### CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente descrizione riguarda film autosupportanti per uso farmaceutico o alimentare a rapida dissoluzione.

### STATO DELLA TECNICA

MI 2003A002087

Film autosupportanti per uso farmaceutico o alimentare sono già noti da tempo.

Ad esempio composizioni a base di film edibili sono già commercialmente disponibili. La maggior parte di questi prodotti usa pullulano come componente filmogeno. Il pullulano è un ingrediente costoso e di non facile reperibilità. Altri materiali sono stati utilizzati al posto del pullulano. Questi materiali comprendono amidi modificati, quali la maltodestrina ed idrocolloidi quali ad esempio i materiali cellulosici, come ad esempio descritto in US20030053962

Tuttavia tali film non presentano una o più caratteristiche tipiche del pullulano quali ad esempio rapida dissoluzione, sensazione di bocca pulita, aroma deciso, e facilità di preparazione.

Il fatto che tali film non diano una sensazione di bocca pulita è

imputabile al fatto che gli idrocolloidi tendono a gelificare a contatto con la saliva.

Una soluzione ai suddetti inconvenienti viene proposta in WO03/011259 da cui risulta che è critico al fine di ottenere proprietà equivalenti a quelle del pullulano la presenza contemporanea nella composizione filmogena della maltodestrina dell'idrocolloide presente in minori quantità ed inoltre di una carica inerte. Quindi in questa anteriorità il contenuto in idrocolloidi viene ridotto grazie all'introduzione nella composizione filmante di una carica inerte in concentrazioni comprese tra 1 e 30%. Tuttavia secondo tale documento non è possibile ridurre il contenuto di idrocolloide al di sotto del 10%, in quanto secondo questa anteriorità, come peraltro nella precedente US20030053962, la presenza di questo componente nella composizione filmogena sembra essenziale per ottenere la rapida disintegrazione del film .

#### **PROBLEMA TECNICO**

Era pertanto sentita la necessità di un film edibile a rapida dissoluzione e che non presentasse gli inconvenienti dei film edibili per uso farmaceutico o alimentare dell'arte nota.

#### **SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

La Richiedente ha ora sorprendentemente trovato che è possibile preparare film edibili autosupportanti per uso alimentare o farmaceutico contenenti come sostanza filmogena maltodestrina a rapida dissoluzione nonostante non contengano idrocolloidi.

In particolare oggetto della presente invenzione sono film autosupportanti comprendenti:



a) una sostanza filmogena costituita da un maltodestrina,

b) un plasticizzante,

b) un principio attivo per uso alimentare o farmaceutico,

caratterizzati dal fatto che detti film sono privi di idrocolloidi.

In particolare i film autosupportanti oggetto della presente invenzione come risulta dalle prove riportate in seguito presentano tempi di disaggregazione valutati in vitro inferiori a 1 minuto ed in vivo addirittura inferiori a 45 secondi. Inoltre i film autosupportanti danno una sensazione di bocca pulita ed inoltre possono essere preparati con metodi semplici di preparazione facilmente realizzabili anche con macchinari industriali.

Infatti ulteriore oggetto della presente invenzione è volto ad alcuni processi di preparazione dei film edibili autosupportanti secondo la presente invenzione.

Ad esempio un processo di preparazione dei suddetti film autosupportanti in particolare comprende i seguenti stadi:

i) si mescola la maltodestrina, il plastificante ed il principio attivo per uso alimentare o terapeutico,

ii) si estrude la miscela proveniente dal precedente stadio in un estrusore.

Un altro processo di preparazione secondo la presente invenzione comprende in particolare i seguenti stadi:

i) si disperde la maltodestrina, il plastificante ed il principio attivo per uso terapeutico o alimentare in un solvente polare,

ii) si lamina su carta siliconata la miscela ottenuta nel precedente stadio,

e si procede a successivo essiccamento,

iii) si rimuove la carta siliconata dal film ottenuto nel precedente stadio.

### DESCRIZIONE DELLE FIGURE

In figura 1 si riporta la tabella 1 delle formulazioni utilizzate per la preparazione dei film secondo la presente invenzione come descritto nell'esempio 1.

In Figura 2 si riporta la tabella 2 delle formulazioni utilizzate per la preparazione dei film secondo la presente invenzione come descritto nell'esempio 2.

In figura 3 si riporta il grafico della biodisponibilità in vivo del film secondo la presente invenzione preparato come descritto nell'esempio 2 e contenente paracetamolo (formulazione 6 di tabella 2) mediante sciroppo (tachipirina sciroppo), dove in ordinata si riporta la concentrazione di paracetamolo espresso in mg/ml, mentre in ascisse si riporta il tempo in minuti.

### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La maltodestrina impiegata nel film autosupportante oggetto della presente invenzione ha un contenuto in destrosio espresso in equivalenti inferiore a 50, e preferibilmente è compreso tra 11 e 40.

Il plasticizzante impiegato nei film autosupportanti oggetto della presente invenzione è preferibilmente scelto nella classe costituita da polialcoli, esteri dell'acido citrico, esteri dell'acido sebacico o loro miscele. Particolarmente preferiti sono glicole propilenico, glicerina, sorbitolo, maltitolo e relative miscele.

Il principio attivo per uso alimentare è preferibilmente un principio attivo



A handwritten signature in black ink, located at the bottom right of the page.



ad attività rinfrescante dell'alito e/o indicato per l'igiene orale preferibilmente eugenolo e mentolo oppure un principio attivo adatto per l'integrazione nutrizionale, preferibilmente sali minerali tra quelli abitualmente impiegati per tale scopo o una o più vitamine e secondo una soluzione particolarmente preferita la vitamina è l'acido ascorbico.

Il principio attivo per uso terapeutico può essere un principio ad azione essenzialmente topica del cavo orale scelto tra agenti antibatterici, antimicotici, antivirali o disinfettanti del cavo orale, oppure può essere un principio con azione essenzialmente sistemica scelto nella classe costituita da agenti antiinfiammatori, analgesici, antipsicotici, ipnotici, ansiolitici, antiipertensivi, miorilassanti, antiemicranici, antiparkinson, antiemetici, antistaminici, betabloccanti, antiasmatici antiipertensivi.

Principi attivi contenuti in tali film sono preferibilmente scelti nella classe costituita da: Piroxicam, Ketoprofene, Diclofenac sodico, Tramadolo cloridrato, Morfina, Nifedipina, Diazepam, Lorazepam, Alprazolam, Bromazepam, Triazolam, Lormetazepam, Zolpidem, Paracetamolo, Selegilina, Atenololo, Salbutamolo, Sumatriptan, Clozapina, Cetirizina e loro solai farmaceuticamente accettabili.

I film autosupportanti oggetto della presente invenzione contengono la maltodestrina a concentrazioni preferibilmente comprese tra 40 e 80% in peso il plasticizzante a concentrazioni comprese tra 15 e 55% in peso e il principio attivo per uso alimentare o farmaceutico in quantità comprese tra 0,05 e 30% in peso sul peso totale di detto film e possono eventualmente contenere altri eccipienti scelti nella classe degli antiaderenti quali ad esempio la silice colloidale o il talco, edulcoranti,



aromatizzanti, coloranti, conservanti, sistemi tampone o loro miscele.

Nel processo di preparazione dei film autosupportanti edibili mediante estrusione, ulteriore oggetto della presente invenzione, lo stadio (ii) di estrusione viene preferibilmente condotto a temperatura compresa tra 60 e 120°C in un estrusore monovite. Nel secondo processo di preparazione ulteriore oggetto della presente invenzione il solvente polare impiegato nello stadio (i) è preferibilmente scelto tra acqua, solventi idromiscibili o relative miscele. Secondo una soluzione particolarmente preferita è costituito da acqua o una miscela di acqua ed etanolo. La temperatura dello stesso stadio, quando si impiega la miscela dei suddetti solventi, è preferibilmente compresa tra 60 e 105°C. I film autosupportanti oggetto della presente invenzione possono essere preparati con altre metodiche quale ad esempio il processo di compattazione della formulazione filmogena con la tecnica degli ultrasuoni.

Si riportano a scopo illustrativo ma non limitativo alcuni esempi di formulazioni dei film autosupportanti oggetto della presente invenzione dei processi di preparazione di detti film autosupportanti, nonché di prove di disaggregazione in vitro ed in vivo condotta su film ottenuti con alcune delle formulazioni esemplificate.

#### ***ESEMPIO 1- Film preparati per estrusione***

##### ***Metodo di preparazione***

Si mescolano i componenti delle formulazioni riportate in tabella 1 di figura 1 e si estrudono con estrusore monovite alla temperatura di 105°C



*Saggio di disaggregazione*

Il saggio è stato eseguito in accordo con il metodo della Farmacopea Ufficiale Italiana IX Ed., SAGGIO DI DISAGGREGAZIONE DELLE COMPRESSE E DELLE CAPSULE (pag.162).

Si è utilizzato come mezzo acqua depurata mantenuta a 37°C. Il risultato è la media di 3 determinazioni  $\pm$  deviazione standard.

I risultati sono riportati in tabella 3.

Tabella 3: Tempo di disaggregazione

Form. n.	Tempo di disaggregazione (s)
2	50 $\pm$ 4
5	54 $\pm$ 4
6	40 $\pm$ 1
8	30 $\pm$ 1
11	32 $\pm$ 2
17	19 $\pm$ 1

*Saggio di dissoluzione in vivo.*

3 campioni di 4 cm<sup>2</sup> della formulazione in esame sono somministrati a 6 volontari sani. La prova consiste nel trattenere in bocca il campione di film, valutando il tempo necessario a percepirne la scomparsa.

Il test è stato condotto sulle formulazioni n. 2, 5, 17 (Tabella 1).

In tutti i casi un tempo di dissoluzione inferiore al minuto.

**ESEMPIO 2 -Film preparati per spalmatura ed evaporazione del solvente**

*Metodo di preparazione*

Si disperdono i componenti delle formulazioni riportate in tabella 2



riportata in Figura 2 nella miscela di solventi sempre riportati nella stessa tabella mantenuti a 80°C. La miscela, mantenuta alla stessa temperatura, si lamina su carta siliconata e si essicca.

#### *Saggio di disaggregazione*

Il saggio è stato eseguito in accordo con il metodo della Farmacopea Ufficiale Italiana IX Ed., SAGGIO DI DISAGGREGAZIONE DELLE COMPRESSE E DELLE CAPSULE (pag.162).

Si è utilizzato come mezzo acqua depurata mantenuta a 37°C. Il risultato è la media di 3 determinazioni  $\pm$  deviazione standard.

I risultati sono riportati in tabella 2.

Tabella 4: Tempo di disaggregazione

Form. n.	Tempo di disaggregazione (s)	di
4	27 $\pm$ 4	
5	36 $\pm$ 4	
6	50 $\pm$ 3	
7	37 $\pm$ 8	
13	32 $\pm$ 2	

#### *Saggio di dissoluzione in vivo.*

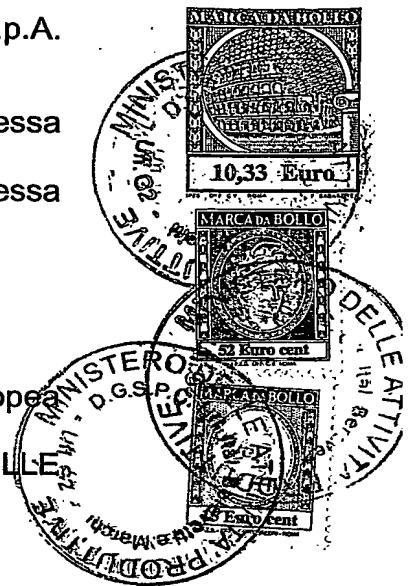
Un campione di 4 cm<sup>2</sup> della formulazione in esame sono somministrati a 6 volontari sani. La prova consiste nel trattenere in bocca il campione di film, valutando il tempo necessario a percepirne la scomparsa.

Il test è stato condotto sulle formulazioni n. 3, 6, 13 (Tabella 1).

In tutti i casi un tempo di dissoluzione inferiore a 45 s.

#### *Determinazione della biodisponibilità in vivo*

Scopo di questo studio pilota consiste nel valutare l'assorbimento e il



BEST AVAILABLE COPY

profilo farmacocinetico dopo singola somministrazione di 50 mg di paracetamolo veicolato mediante Formulazione 6 (Tabella 1) e mediante sciroppo (Tachipirina sciroppo) in 3 volontari sani di età compresa tra 23-24 anni. L'esperimento è stato condotto in cross-over con un wash out di 15 giorni.

Al fine di valutare il profilo farmacocinetico delle due formulazioni, campioni di saliva di sangue sono stati prelevati prima dell'applicazione, 10 min, 20 min , 45 min, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h dopo la somministrazione. Il paracetamolo è stato determinato nella saliva.

Le concentrazioni salivari del paracetamolo determinato in saliva dopo somministrazione dello sciroppo e del film a rapida disaggregazione sono del tutto sovrapponibili come mostrato nella Figura 3.



## RIVENDICAZIONI

## 1. Film autosupportanti comprendenti:

- a) una sostanza filmogena costituita da un maltodestrina,
  - b) un plasticizzante,
  - b) un principio attivo per uso alimentare o farmaceutico,
- caratterizzati dal fatto che detti film sono privi di idrocolloidi.

2. Film autosupportanti secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che la maltodestrina (a) ha un contenuto in destrosio espresso in equivalenti inferiore a 50.

3. Film autosupportanti secondo la rivendicazione 2 in cui detto contenuto in destrosio è compreso tra 11 e 40.

4. Film autosupportanti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, caratterizzati dal fatto che il plasticizzante è scelto nella classe costituita da polialcoli, esteri dell'acido citrico, esteri dell'acido sebacico o loro miscele.

5. Film autosupportanti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, caratterizzati dal fatto che il plasticizzante è scelto nella classe costituita da glicole propilenico, glicerina, sorbitolo, maltitolo, e relative miscele.

6. Film autosupportanti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, caratterizzati dal fatto che il principio attivo per uso alimentare è un qualsiasi principio attivo ad attività rinfrescante dell'alito e/o indicato per l'igiene orale o un principio attivo adatto per l'integrazione nutrizionale.

7. Film autosupportanti secondo la rivendicazione 6, caratterizzati dal fatto che detto principio attivo per uso alimentare è scelto tra mentolo e eugenolo.



8. Film autosupportanti secondo la rivendicazione 6 in cui detto principio attivo adatto per l'integrazione nutrizionale è scelto tra sali minerali abitualmente impiegati per tale scopo e vitamine.

9. Film autosupportanti secondo la rivendicazione 8, in cui la vitamina è l'acido ascorbico.

10. Film autosupportanti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, caratterizzati dal fatto che detto principio attivo per uso terapeutico, è scelto tra principi attivi ad azione essenzialmente topica.

11. Film autosupportanti secondo la rivendicazione 10, caratterizzati dal fatto che detto principio attivo è scelto nella classe scelta tra antibatterici antimicotici, antivirali e disinfettanti del cavo orale.

12. Film autosupportanti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5 in cui il principio attivo per uso terapeutico è scelto nella classe costituita da principi attivi ad azione essenzialmente sistemica.

13. Film autosupportanti secondo la rivendicazione 12, caratterizzati dal fatto che detto principio attivo ad azione essenzialmente sistemica è scelto nella classe costituita antiinfiammatori, analgesici, antipsicotici, ipnotici, ansiolitici, antiipertensivi, miorilassanti, antiemicranici, antiparkinson, antiemetici, antistaminici, betabloccanti, antiasmatici antiipertensivi.

14. Film autosupportanti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 12 o 13, caratterizzati dal fatto che detto principio è scelto nella classe costituita da: Piroxicam, Ketoprofene, Diclofenac sodico, Tramadolo cloridrato, Morfina, Nifedipina, Diazepam, Lorazepam, Alprazolam, Bromazepam, Triazolam, Lormetazepam, Zolpidem, Paracetamolo,



Selegilina, Atenololo, Salbutamolo, Sumatriptan, Clozapina, Cetirizina, e loro sali farmaceuticamente accettabili.

15. Film autosupportanti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-14, caratterizzati dal fatto che contengono la maltodestrina a concentrazioni comprese tra 40 e 80% in peso, il plasticizzante a concentrazioni comprese tra 15 e 55% in peso e il principio attivo per uso alimentare o farmaceutico in quantità comprese tra 0,05 e 30% in peso sul peso totale di detto film.

16. Film autosupportanti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-15, caratterizzati dal fatto che contengono altri eccipienti scelti nella classe costituiti da antiaderenti, edulcoranti, aromatizzanti, coloranti, conservanti, sistemi tampone e loro miscele.

17. Film autosupportanti secondo la rivendicazione 16, caratterizzati dal fatto che detti agenti antiaderenti sono scelti nella classe costituita da silice colloidale e talco.

18. Processo di preparazione di film autosupportanti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-17, comprendente i seguenti stadi:

- i) si mescola la maltodestrina, il plastificante ed il principio attivo per uso alimentare o terapeutico,
- ii) si estrude la miscela proveniente dal precedente stadio in un estrusore.

19. Processo secondo la rivendicazione 18, caratterizzato dal fatto che lo stadio (ii) di estrusione viene preferibilmente condotto a temperatura compresa tra 60 e 120°C.

20 . Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 18 e 19,



BEST AVAILABLE COPY



caratterizzato dal fatto che viene condotto in un estrusore monovite.

21. Processo di preparazione dei film autosupportanti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-17, caratterizzato dal fatto che comprende i seguenti stadi:

i) si disperde la maltodestrina, il plastificante ed il principio attivo per uso terapeutico o alimentare in un solvente polare a temperatura compresa tra 60 e 105°C,

ii) si lamina su carta siliconata la miscela ottenuta nel precedente stadio, e si procede a successivo essiccamento,

iii) si rimuove la carta siliconata dal film ottenuto nel precedente stadio.

22. Processo secondo la rivendicazione 21, caratterizzato dal fatto che il solvente polare utilizzato nello stadio (i) è preferibilmente scelto nella classe costituita da acqua, un solvente idromiscibile e relative miscele.

23. Processo secondo la rivendicazione , caratterizzato dal fatto che detto solvente è costituito da acqua o una miscela acqua- etanolo.

24. Processo secondo la rivendicazione 23 , caratterizzata dal fatto che la temperatura dello stadio (i) e (ii) è compresa tra 60 e 105°C.

(ASE/as)

Milano 27 Ottobre 2003

p. PHARMAFILM S.r.L.

Il Mandatario

  
Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



Figura 1

Tabella 1 – Formulazioni utilizzate per la preparazione di film mediante estrusione

Form. n.	MD DE 40 (g)	MD DE11 (g)	GP (g)	SB (g)	SC (g)	PRX (g)	KP (g)	DS (g)	TR (g)	NF (g)	ZPD (g)	LRZ (g)	BRZ (g)	TRZ (g)	MIR (g)	MTC (g)	MEN (g)	A-AC (g)	SLG (g)	ATL (g)	SAL (g)	SMT (g)	CZP (g)	SLG (g)	CTZ (g)	SBT (g)	
1	40		10																								
2	40		7	3																							
3	45		3,5	1,5																							
4	40		3	7																							
5	80		10	10	0,4																						
6	72		9	9		10																					
7		80	10	10																							
8		72	9	9			10																				
9		70	9	9				12																			
10		62	9	9					20																		
11	80		10	10						10																	
12		80	10	10	0,4						10																
13		80	10	10	0,4							0,5															
14		80	10	10	0,4								0,3	10													
15	80		10	10	0,4										20												
16		62	9	9												10		0,1									
17	80		10	10	0,4																						
18		40	3	7																							
15	75		9	11	0,2													5									
16		62	9	9																							
17	58		8	8																							
18		80	10	10	0,4																						
19		80	10	10	0,4																25	10					
20		80	10	10	0,4																	10		10			
21		80	10	10	0,4																				10		
22		80	10	10	0,4																					10	
23		80	10	10	0,4																						10

\*MTD: maltodestrina; DE: Equivalenti di destrosio; GP: glicole propileno; SB: sorbitolo; SC: silice colloidale; PRX: piroxica; KP: ketoprofene DS; Diclofenac Sodico; TR: Tramadol Cloridrato; MR: Morfina solfato; NF: Nifedipina; LRZ: Lorazepam; BRZ: Bromazepam; ZPD: Zolpidem; MTC: Metoclopramide; MEN: Mentolo; A-As: Acido Ascorbico; SLG: Selegilina; ATL: Atenololo; SAL: Salbutamolo; SMT: Sumatriptan; CZP: Clozapina; CTZ: Cetirizina

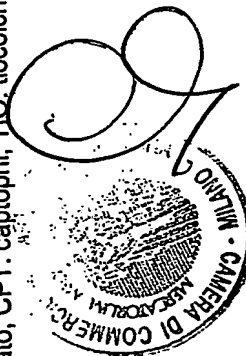


FIGURA 2

Tabella 2 – Formulazioni utilizzate per la preparazione di film

Form. n.	MD DE 40 (%)	MD DE 11 (%)	GP (%)	SB (%)	MT (%)	TC (%)	Acqua (%)	Etanolo (%)	SC (%)	GLI (%)	PRX (%)	PRC (%)	DS (%)	NF (%)	CLO (%)	EU (%)	CPT (%)	TIO (%)	DMS (%)	ATEC (%)	DBS (%)
1		25	15				10														
2		70	13		2		6														
3		31,2	5,8		18		13,5														
4		70		5	2,5		50	14			14										
5		46,5	10	7,4	0,4		26	7,9	0,1			4,8									
6		46,5	15	5	0,6		26	12	0,2			18									
7		34,4	11,2	3,7	0,5	8,4	19,4	9,7	0,2			13,4									
8		46,5	15	5	0,6		26	20	0,2				18								
9		46,5	15	5	0,6		26	12	0,2					3,6							
10		46,5	15	5	0,6		26	12	0,2						0,8						
11	50		30				20			10											
12		50	20				20										0,1				
13		50	20				20		0,2	5							18				
14		46,5	15	5	0,6		26	12	0,2									18			
15		46,5	15	5	0,6		26	12	0,2										0,5		
16		46,5	10	7,4	0,4		26	7,9	0,1			4,8									
17		46,5	15	5	0,6		26	12	0,2												
18		46,5		5	0,6		26	12	0,2											10	
19		46,5		7,4	0,4		26	7,9	0,1			4,8									8

\*MTD: maltodestrina; DE: Equivalenti di destrosio; GP: glicole propilenico; SB: sorbitolo; MT: maltitolo; TC: Talco PRX: piroxicam; KP: ketoprofene DS: Diclofenac Sodico; MR: Morfina solfato; NF: Nifedipina; CLO: Clonazepam; BRZ: Bromazepam; ZPD: Zolpidem; PRC: Paracetamolo; EU: Eucaliptolo; SC: sodio citrato; CPT: captopril; TIO: tiocolchicoside; DMS:desametasone; ATEC: Acetiltriicitrato;DBS: dibutylsebacato.

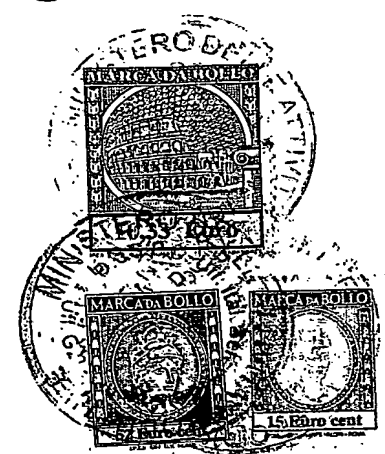
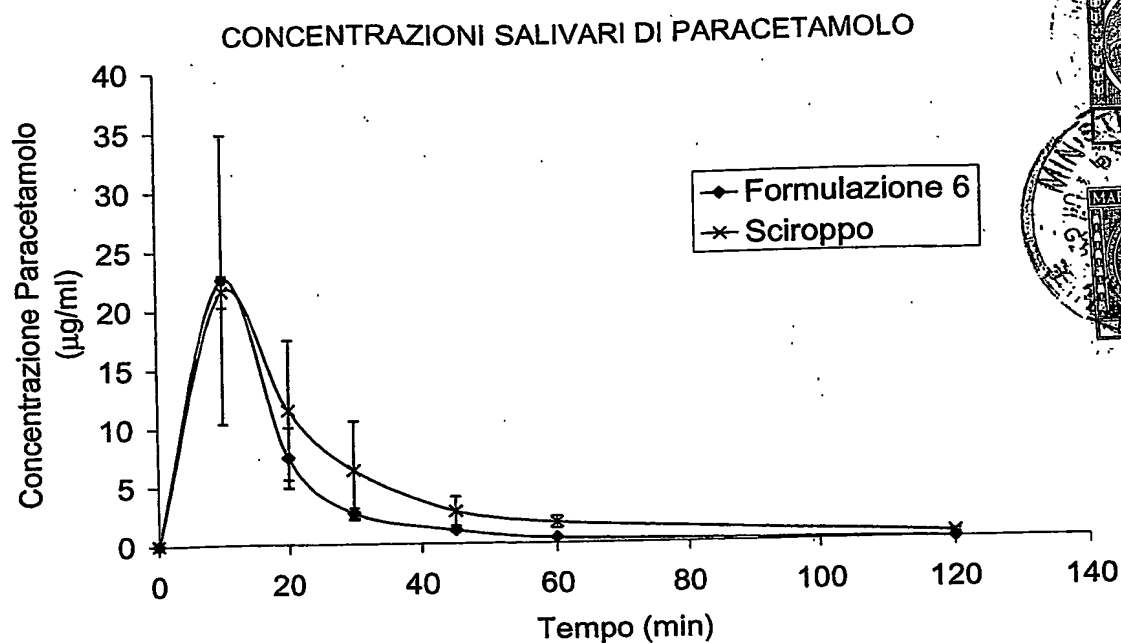


NOTAR BARTOLO & GERVASI S.p.A.

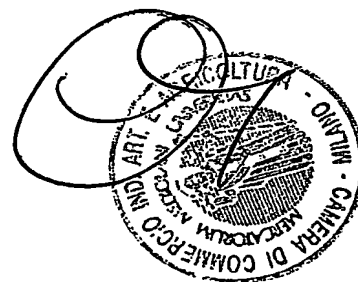
MI 2003A002087

*[Handwritten signature]*

Figura 3



BEST AVAILABLE COPY



200310020871